

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1920-1921. — N° 284

DES
Tumeurs Mélaniques
ET LEUR GÉNÉRALISATION
Dans le XÉRODERMA PIGMENTOSUM de Kaposi

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Monsieur Jean-Arsène-Lucien **MANIEUX**

Né le 19 Novembre 1887, à HÉRICY (Seine-et-Marne)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

—
1921

Des Tumeurs Mélaniques et leur Généralisation

DANS LE

XÉRODERMA PIGMENTOSUM DE KAPOSÍ

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1920-1921. — N° 284

DES
Tumeurs Mélaniques

ET LEUR GÉNÉRALISATION

Dans le XÉRODERMA PIGMENTOSUM de Kaposi



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Monsieur Jean-Arsène-Lucien MANIEUX

Né le 19 Novembre 1887, à HÉRICY (Seine-et-Marne)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1921

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ.
Doyen MM. J. LEPINE.
Assesseur ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	BARD.
Clinique ophtalmologique		TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	}	BÉRARD,
Clinique neurologique et psychiatrique		X.
Clinique des maladies des enfants	}	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	}	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.		WEILL.
Clinique chirurgicale des maladies des enfants	}	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		LANNOIS.
Chimie biologique	}	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie		NOVE-JOSSERAND.
Matière médicale et Botanique	}	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie	}	MOREL.
Anatomie générale et Histologie		MOREAU.
Physiologie	}	GUIART.
Pathologie interne		LATARJET.
Pathologie et Thérapeutique générales	}	POLICARD.
Anatomie pathologique		DOYON.
Médecine opératoire	}	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée		MOURIQUAND.
Médecine légale	}	PAVIOT.
Hygiène		VILLARD.
Thérapeutique	}	ARLOING (F.)
Pharmacologie		ETIENNE MARTIN.
	}	COURMONT (P.)
		PIC.
	}	FLORENCE (A.)

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de	Pathologie externe.	VALLAS.
—	Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
—	Chimie minérale	BARRAL.
—	Accouchements.	COMMANDEUR.
—	Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.	PATEL.
Botanique	BRETIN.
Embryologie	HOVELACQUE.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN.	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY.	HOVELACQUE	ROUBIER
LÉRICHE	FROMENT.	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT Lucien.	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIÉRY.	FLORENCE (G.)	BONNET
CADE.	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, président ; MOURIQUAND, assesseur ;
MM. THÉVENOT Lucien et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE,

A MA MÈRE,

Bien faible témoignage de ma
profonde affection, de ma très
grande reconnaissance.

A MES PARENTS,

A MES AMIS,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS
Professeur clinique dermatologique et syphilitique
Médecin de l'Antiquaille
Chevalier de la Légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il nous
fait d'accepter la présidence de
cette thèse dont il nous a inspiré
le sujet.

A MES MAITRES,
De l'Ecole de Médecine de Dijon
De la Faculté de Médecine de Lyon

A MES JUGES,

INTRODUCTION

En mai 1909, Monsieur le Professeur Nicolas eut l'occasion dans sa clinique des maladies cutanées et vénériennes de l'Hôpital de l'Antiquaille, d'observer un remarquable cas, dont il nous autorise à publier ici l'observation, de Xéroderma Pigmentosum typique terminé par une généralisation mélanique.

Nous avons, sur ses conseils, cherché dans la littérature médicale si pareil fait ne s'était pas déjà produit.

Or, chose étonnante dans l'évolution de cette affection que, dès 1870, Kaposi individualisait, et baptisait en 1883 du nom de Xeroderma Pigmentosum; que de multiples auteurs interprétaient différemment comme tend à le prouver une trop nombreuse terminologie.

Nœvus des auteurs de Geber.

Angiome pigmentaire et atrophique de Taylor.

Parchment Skin et Dühring.

Lioderma essentialis cum melanosi et telangiectasia de Neisser.

Dermatose de Kaposi de Vidal.

Mélanosis le riticularis progressiva de Pick.

Atrophoderma pigmentosum de Crocker.

Lentigo épithéliomateux de Quinquaud.

Epithéliomatose pigmentaire de Besnier ;

Que d'autres comme Vidal, Archambault, Francoz et particulièrement Rouvière dans sa thèse de 1910, étudiaient minutieusement dans son ensemble, l'attention ne fut jamais spécialement attirée, que par Pick, vers l'apparition de tumeurs mélaniques et l'aggravation du pronostic qu'elles comportent.

Parallèlement, si l'on dépouille les ouvrages inspirés par les cancers mélaniques, jamais au chapitre de l'étiologie on ne voit faire mention du X. P. ; bien mieux, certains auteurs n'y ont songé que pour l'écartier.

Enfin, dans les travaux spécialement dévolus à l'étude des tumeurs qui se développent au cours du Xéroderma nous n'avons trouvé la relation que de 4 cas ; de cancers mélaniques, 3 considérés comme carcinomes par Karl Krébich dans son travail de 1901 : (des tumeurs dans le Xeroderma Pigmentosum) — un qualifié de mélano-sarcome en 1916 par Nakagawa.

Cependant parmi les cas encore peu nombreux de Dermatose de Kaposi connus à l'heure actuelle (environ 250), nous en rapportons ici 14 au cours desquels apparurent des cancers mélaniques. Parmi ces 14, deux se terminent indiscutablement par une mélanose maligne généralisée, un 3^{me} pouvant aussi quoi qu'avec moindre certitude, être mis au même rang.

C'est en nous appuyant sur ces faits, sur l'étude parallèle de l'étiologie des tumeurs mélaniques et

des symptômes cliniques du Xeroderma Pigmentosum, sur l'identité histologique de la mélanose xérodermique et de la mélanose primitive, que nous tenterons de démontrer que l'observation recueillie par M. le Professeur Nicolas n'est point le fait d'un hasard, de la simple superposition de deux affections étrangères l'une à l'autre, non plus qu'un cas anormal, mais doit être considérée comme une forme d'évolution rare, pourtant logique du Xeroderma Pigmentosum dont elle assombrirait encore le pronostic déjà si redoutable.

Donc : Arguments cliniques.

Arguments étiologiques.

Arguments anatomiques.

tels sont les trois ordres de faits sur lesquels nous baserons notre discussion.

Avant d'aborder cette tâche qui, pour être menée à bien, eut exigé un temps que nous ne pouvions malheureusement lui consacrer, des connaissances toutes spéciales, une habitude des discussions scientifiques que nous sommes loin de posséder, qu'il nous soit permis d'adresser ici l'hommage de notre gratitude, de notre respectueuse reconnaissance, à nos maîtres de la Faculté, des Hôpitaux, qui nous ont fait bénéficier de leur haute expérience et de leur précieux enseignement.

Nous remercions ici tout particulièrement, Monsieur le professeur Nicolas à qui nous devons la très complète observation qui fait tout l'intérêt de notre modeste travail ; nous conserverons le parfait souvenir de son bienveillant accueil, de son enseigne-

ment si riche, si profitable dans son agréable et familière simplicité.

Nous sommes heureux de pouvoir assurer de notre gratitude, Monsieur le professeur agrégé Favre, qui voulut bien, à notre intention, dérober un temps précieux à ses recherches de laboratoire.

Enfin, notre souvenir reconnaissant ira vers Monsieur le docteur Bouchut, médecin des hôpitaux, qui nous accueillit avec grande bienveillance dans son service, où ses longues causeries quotidiennes au chevet des malades furent pour nous autant de précieuses leçons ; à Monsieur le docteur Pillon, assistant de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, qui fut pour nous, au cours de ces dernières années d'études, à la fois un maître et un ami.

CHAPITRE PREMIER

ARGUMENTS CLINIQUES

OBSERVATION I

(Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur NICOLAS

Xeroderma Pigmentosum de Kaposi avec épithéliomatisation et mélanose : généralisation mélanique.

Mlle Henriette M..., âgée de 30 ans, entre à l'hôpital le 13 mai 1909.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à 73 ans d'affection indéterminée. Père mort d'accident à 58 ans.

Antécédents collatéraux. — Deux frères bien portants, de 45 et 21 ans. Le frère aîné présente, au dire de la malade, depuis son enfance, des lésions de la face : lentigo, taches vāsculaires, etc..., absolument comparables à celles que porte la malade.

Une sœur de 39 ans est actuellement bien portante.

Antécédents personnels. — La malade, non mariée, n'a eu aucune affection notable jusqu'à présent, autre que celle pour laquelle elle entre à l'hôpital. Cette affection a débuté chez Mlle M... dès sa première enfance, se manifestant par la présence des lésions que nous constatons encore aujourd'hui, lésions auxquelles d'autres vinrent s'adjoindre. La malade qui, jusqu'à 15 ans, habita la campagne, vivant constamment au grand air, exposée au froid, à la chaleur, au soleil, au vent, en somme à toutes les intempéries, a présenté depuis la naissance, sur la face et sur le dos des mains, les altérations suivantes qui ont frappé tous les membres de la famille.

Le frère aîné et la malade se plaignaient souvent à leur mère en ces termes : « Pourquoi les autres (frères et sœurs) sont-ils bien jolis tandis que nous sommes tout tachés et vilains ? »

Ces lésions de la face et du dos des mains consistaient en une rougeur diffuse sur laquelle tranchaient :

1° Des taches de lentigo assez confluentes, de teinte bistre peu foncée.

2° Des nævi pigmentaires relativement nombreux, d'un noir variable, presque encre de Chine pour quelques-uns.

3° Des taches vasculaires rouge vif, rondes ou étoilées.

4° De petites cicatrices blanches, tranchant par leur teinte pâle et leur aspect cicatriciel, irrégulier, à contours nets mais irréguliers, sur les téguments voisins.

Sur le dos des mains jusqu'au niveau du poignet, ce sont ces taches lentigineuses, vasculaires et cicatricielles qui existent seules.

Les lésions s'étaient maintenues stationnaires jusqu'à il y a 4 ou 5 ans. A ce moment s'est développé, au-dessous et en dehors de l'œil gauche, en arrière du malade, un bouton comme une petite verrue que la malade grattait à cause des démangeaisons, et écorchait avec les ongles. De la taille d'une grosse tête d'épingle de châle, cette verrue ou plutôt cet épithéliome était d'une teinte gris brunâtre, pas franchement noire ni ulcérée. La lésion ne saignait pas facilement au grattage. Traité par les Rayons X (10 séances), le bouton s'est affaissé et cicatrisé, mais en laissant une tache noire persistante qui s'ulcéra ultérieurement.

Il y a un peu plus d'un an, se développa du côté droit de l'arcade zygomatique, un peu en avant de l'oreille, un petit bouton qui atteignit peu à peu le volume d'une grosse tête d'épingle, de teinte noire franche, comparé par la malade à une petite truffe saillante sur la peau à ce niveau.

A la suite du traitement de la première tumeur par les rayons X, il y a un peu plus d'un an, commencèrent à se développer à la région cervicale gauche des ganglions d'abord petits mais qui ont continué à grossir peu à peu jusqu'à l'entrée de la malade à l'hôpital malgré quelques séances de rayons X qu'elle fit pratiquer à leur niveau.

Le traitement par les Rayons X déprimait un peu la malade à son dire, mais son état général s'est conservé bon, sans amaigrissement ni affaiblissement notable jusqu'à l'entrée.

Etat actuel. — Aujourd'hui, à l'entrée, l'aspect de la malade au premier examen, permet de considérer sans hésitation son

affection comme un cas de xéoderma pigmentosum, mais compliqué d'épithéliomatisation et même peut-être de mélanose.

En effet, la face et le cou présentent toutes les lésions élémentaires dont l'association permet de diagnostiquer un xéoderma pigmentosum.

Sur un *fond érythémateux* diffus des plus net, et d'une teinte rouge assez vive se voient :

1° Des *taches pigmentaires* de deux ordres : les unes petites, en général de teinte bistre pâle, ressemblent à des taches de lentigo assez confluentes ; les autres, petites comme un grain de millet ou plus étendues, mesurant jusqu'à 7 ou 8 millimètres de diamètre, sont plus rares (5 à 6 sur toute la face) d'une teinte brune beaucoup plus accusée, presque noire comme des *noëvi* pigmentaires très foncés.

2° Des *taches vasculaires* rouge vif, à bords limités ou bien d'aspect stellaire, assez nombreuses, presque confluentes par places.

3° Des *taches achromiques cicatricielles* tranchant par leur teinte pâle et leur légère dépression sur le fond rouge de la peau et sur les taches pigmentaires et vasculaires voisines.

4° Par places une *desquamation* superficielle, légère, à squames petites et adhérentes.

5° Enfin les deux *tumeurs* précédemment signalées dont voici la description : à gauche, surface cicatricielle plane, légèrement déprimée, laissant paraître à travers sa coloration nacréée des grains et plaques disséminés, manifestement noirs, mais dont la coloration est atténuée par la nature cicatricielle de la peau. A droite, une ulcération plus suintante, plus croûteuse, à bords légèrement indurés, ayant les caractères épithéliomateux.

On ne voit que de très rares papillomes non verruqueux, sauf les deux déjà décrits ; la malade dit ne pas en avoir eu d'avantage.

Le *cou* est parsemé de taches pigmentaires et cicatricielles.

Les *lèvres* sont elles-mêmes le siège de quelques taches brunes lentigineuses et de cicatrices. Pas de ganglions pré-auriculaire ou génien.

La peau du *dos des mains* et des *avant-bras* dans leur tiers inférieur, surtout à la face dorsale, est le siège de taches pigmentaires, vasculaires et achromiques cicatricielles confluentes. Les taches pigmentaires à ce niveau, sont purement lentigineuses, sans verrues.

Pas de lésions sur le reste de la surface des téguments

Ganglions du cou. Dans la région parotido-carotidienne, vers

l'angle de la machoire, petit ganglion arrondi, mobile Dans le creux sus-claviculaire, deux ganglions de taille, l'un comme un gros œuf de pigeon, l'autre comme une noix. Tous sont bien distincts, pas adhérents à la peau, non modifiée à leur niveau. Ces ganglions sont durs, non fluctuants, non bosselés, partant d'égale consistance.

A l'entrée, la malade a encore un état général assez bon, mais la température oscille entre 37°8 et 38°5.

Aucune lésion viscérale apparente à l'examen.

Pas d'albumine, pas de sucre.

15 mai. — La malade a eu quelques frissonnements et le thermomètre s'est élevé beaucoup, à 39°5. La malade a éprouvé en même temps un violent point de côté à droite en avant et en bas. A l'auscultation : rien en avant ; en arrière, quelques râles sous-crépitant discrets, sans souffle. La malade ne tousse pas et n'expectore pas.

Rien au foie et à la vésicule biliaire qui paraissent normaux.

20 mai. Après avoir oscillé cinq jours entre 38° et 39°5, la température est redescendue aujourd'hui à 37°7, le matin, 38° le soir. Il n'y a eu aucun symptôme nouveau du côté des poumons.

27 mai. Après avoir oscillé encore pendant quelques jours, s'élevant à 38°, 38°2 le soir, la malade est devenue apyrétique depuis le 25 ; 37°2 le matin, 37°4 le soir. On décide pour le lendemain l'ablation des tumeurs et des ganglions cervicaux.

28 mai. A l'opération :

1° Ablation des deux tumeurs faciales : rien de spécial.

2° Ablation du ganglion de l'angle de la machoire : aussitôt qu'on arrive sur lui, on est frappé par sa couleur absolument noire, on l'enlève avec beaucoup de soin, et on le trouve, à la coupe, formé par une mince membrane peu distincte, car elle a la même coloration que le reste et un contenu ayant tout à fait la consistance, la couleur, l'éclat gras, sur la tranche, de l'encre d'imprimerie.

Même état en tout des deux ganglions sus-claviculaires.

Sous eux, on trouve encore un gros ganglion noir, et, plus en avant, vers la région carotidienne, un autre, gros comme une noisette, présentant la plus grande partie de sa surface en blanc jaunâtre avec une petite portion noire.

12 juin. Après l'opération, les suites locales ont été normales, mais le thermomètre a oscillé du 30 mai au 5 juin d'un degré en moyenne chaque jour, s'élevant le soir à 38°3 ou 38°5. A partir du 5, les températures ont baissé progressivement pour atteindre la normale depuis hier.

16 juillet. Après avoir été assez bien pendant un mois, la malade a pris ce matin un frisson et atteint 39°.

On constate au cou, à gauche, au niveau des creux sus-claviculaires, une tuméfaction douloureuse. La malade a éprouvé de nouveau un violent point de côté à droite, au-dessus du foie qui ne paraît ni gros ni douloureux.

La malade présente de la dyspnée (40 resp.) de la tachycardie (pouls à 148).

A l'auscultation, à droite en arrière et sur la ligne axillaire submatité, vibrations diminuées.

20 juillet. Depuis le 16, la malade a eu 38°9 à 39° le matin, 39°2 à 39°4 le soir ; le 19, grande oscillation 37°8 le matin, 39°7 le soir ; aujourd'hui, 38°4 le matin, 39°5 le soir avec un violent frisson. Le pouls s'est maintenu vers 150 ; la respiration autour de 42 par minute.

Oppression au moindre mouvement, faiblesse accusée.

Depuis le 11, la malade tousse beaucoup dès qu'elle parle ou remue. La toux amène une expectoration de mucus mélangé de salive mousseuse et contenant une matière noire, tout à fait analogue à la mélanine des ganglions opérés, et que le microscope montra n'être pas constituée par du sang digéré, mais bien par du pigment noir, en grains plus ou moins volumineux, libres dans l'exsudat de l'expectoration, ou contenu dans des cellules polynucléaires ou mononucléaires. On ne trouve pas de sang.

A l'examen du thorax : rien à gauche. A droite, matité de toute la base, jusqu'à l'épine de l'omoplate, descendant obliquement de haut en bas et d'arrière en avant vers la ligne axillaire, pour aboutir sur la ligne mamelonnaire au niveau du bord supérieur du foie. Les vibrations, loin d'être augmentées sont diminuées ; pas de sensation de flot ni à la percussion unimanuelle, ni à celle bi-manuelle.

A l'auscultation, souffle aux deux temps, à timbre aigre, ressemblant plus au souffle pleurétique qu'au souffle tubaire de la pneumonie, dans toute l'étendue de la zone mate. Le timbre de la voix est aigre, sans œgophonie, mais avec un peu de pectoriloquie aphone. On entend des râles sous-crépitants peu confluent, des frottements superficiels, nets et rudes, jusqu'à la base. La matité ne se déplace pas en avant avec les changements de position.

En somme, infiltration dense du lobe inférieur droit ; broncho-pneumonie pseudo-lobaire avec infiltration mélanique ou consécutive à un infarctus mélanique.

Foie et rate normaux.

Rien au cœur sauf la tachycardie.

Pas d'albumine, pas de sucre, pas de pigment mélanique dans les urines.

6 août. L'état général de la malade s'est un peu amélioré. Elle se sent mieux, tousse moins, et l'expectoration mélanique est complètement arrêtée.

Un ganglion ramolli, développé à gauche, à la base du cou, à la région du creux sus-claviculaire, au-dessus de la précédente cicatrice, s'est ouvert spontanément. Il a donné issue à une matière noire comme le contenu des ganglions précédemment opérés. Actuellement l'orifice est recouvert d'une croûte noirâtre, sèche.

Pourtant, la température continue à osciller entre 38°2, 38°5 et 39°5, 40°. Le pouls reste très rapide, au-dessus de 120 et jusqu'à 148. La respiration oscille de 36 à 50 et plus.

Au thorax : à gauche rien. A droite, voussure légère par scoliose ; rétraction très nette des espaces inter-costaux, matité jusqu'à l'épine de l'omoplate ; les vibrations sont abolies à la base, diminuées au-dessus. Le souffle s'est modifié dans son étendue et ses caractères : seulement inspiratoire, il est limité à la partie moyenne et présente un timbre amphorique. Obscurité dans le reste de la zone mate, pas de flot net, ni aux deux mains, ni à une seule.

18 août. — Depuis quelques jours, douleurs dans la jambe et la cuisse droite, à la face postérieure, sous forme de lancées. Pas d'œdème ; léger degré d'hyarthrose du genou.

21 août. Les douleurs dans le membre inférieur droit ont cessé. La malade est dyspnéique, elle a quelques nausées.

23 août. Aggravation de la dyspnée : on est obligé de donner de l'oxygène à la malade. Elle n'accuse pas de point de côté thoracique.

Pouls petit, rapide (138).

A l'auscultation pulmonaire on trouve : En avant, à droite : souffle sous-claviculaire, à prédominance expiratoire. Tintement métallique, pas de succussion. En arrière, à droite, gros souffle caveux à la base, nombreux râles humides. L'expectoration est très peu abondante, elle est séro-muqueuse, ne contient pas de mélanine.

La cachexie progresse rapidement : amaigrissement, sueurs profuses, langue rôtie.

Apparition d'une petite tache épithéliomateuse sur la partie

gauche du front sous forme de deux ou trois petits points surélevés, en partie confluent.

Persistance de la paralysie faciale gauche apparue après l'intervention. Déviation très marquée de la langue, à droite.

26 août. — La dyspnée continue, avec paroxysmes vespéraux. Ce soir la malade est dans un état pré-agonique : sueurs froides profuses, refroidissement des extrémités, pouls petit (à 136) ; la température continue ses oscillations.

La malade se plaint d'un léger point de côté, à droite ; son état, très grave, empêche de l'ausculter.

27 août. La malade est morte à 4 heures du matin, après une nuit d'agonie très agitée.

AUTOPSIE

Cou, gros ganglions noirs, demi-ramollis dans les deux chaînes carotidiennes, plus volumineux à gauche. En particulier on trouve un ganglion de la taille d'une grosse noix intimement accolé à la jugulaire interne gauche.

Corps thyroïde normal.

Rien sur les amigdales.

Thorax. A droite, pyopneumothorax ayant refoulé le poumon au moignon adhérent. Grosses adhérences pleurales au plastron costal surtout à la partie moyenne, les zones costales supérieures et inférieure étant libres. Adhérences au diaphragme.

Le poumon, en coupe, montre un parenchyme mou, noir avec une tumeur dure au sommet.

Ganglions trachéo-bronchiques noirs.

A gauche. Une seule adhérence pleurale à la partie postérieure des côtes, sur une surface comme une pièce de cinq francs.

Poumon à surface lisse avec nombreuses taches noires, légèrement déprimées. En coupe, plusieurs îlots de congestion irrégulièrement disséminés, ne plongeant pas dans l'eau. La surface de la coupe est farcie de granulations noires du volume d'une tête de petite épingle d'acier. La pression fait sourdre un peu de pus par les orifices de section de deux ou trois bronches du calibre d'une plume d'oie.

Cœur. Petit, pas de péricardite.

La paroi de l'oreillette droite montre en deux points, au niveau de faisceaux musculaires, des taches mélaniques de la grosseur d'une tête d'épingle en verre.

Abdomen. A l'ouverture, on est frappé par deux choses : le volume du foie, la mélanose épiploïque.

Péritoine. Il présente un peu partout, un piqueté noir.

Le grand épiploon est parsemé de ces innombrables petits points noirs non confluent.

On trouve des ganglions noirs, durs, au niveau du bord supérieur et de la face postérieure du pancréas. Quelques ganglions mésentériques durs, blancs.

Foie. Volumineux sans taches noires à sa surface. En coupe, noyau de la grosseur d'une noisette près de la surface convexe.

Rate de volume normal, sans noyaux mélaniques.

Estomac. Muqueuse un peu congestionnée, étoiles vasculaires apparentes.

Intestin. Pas de noyaux noirs sur la séreuse intestinale.

Reins. De volume normal. L'un d'eux contient un noyau mélanique de petite taille. Pas de sclérose à l'examen microscopique.

Capsules surénales. En coupe quelques points plus colorés (vasculaires ou mélaniques ?).

Vessie normale.

Ovaires plutôt petits, durs ; piqueté noir sur le péritoine péri-utérin.

Au membre inférieur droit, la saphène n'est pas oblitérée.

Cerveau. Dure-mère d'aspect normal, pas de liquide.

A la surface du cortex, partie moyenne de la circonvolution frontale inférieure, point mélanique plus gros qu'une lentille.

A la coupe : un noyau mélanique punctiforme dans la couche optique droite. Un autre dans la couche optique gauche. Deux ou trois petits points noirs dans la substance blanche des lobes temporo-occipitaux des deux côtés.

Protubérance, bulbe et cervelet sont indemnes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Pratiqué par M. le Professeur agrégé Favre

Nous avons examiné divers organes au niveau desquels s'étaient produites des généralisations mélaniques.

Nous ne relaterons que très brièvement la description de ces lésions qui ne diffèrent pas de celles qui ont été souvent rapportées en détail dans les monographies relatives au cancer mélanique.

Nous n'avons observé à l'examen microscopique des généralisations viscérales, *aucun fait histo-pathologique nouveau.*

Il nous a paru plus intéressant en raison de l'apparition tardive de la mélanose au niveau de lésion de xéroderma pigmentosum, d'étudier en détail les altérations de la peau.

1° *Lésions cutanées.* Nous n'avons pu, et nous le regrettons, étudier les téguments dans les régions en apparence saines ou simplement érythémateuses du visage. Il eut été intéressant de contrôler en ces points la structure du derme cutané et les réactions de ses éléments conjonctivo-élastiques.

Nous n'avons eu à examiner qu'un élément nodulaire verruqueux du visage, d'aspect non mélanique.

Cette tumeur, fixée par liquide de Zenker a été examinée par diverses méthodes de coloration (Hemateine-eosine, picroponceau, fuch sine ferrique, bleu de Unna, etc.).

À un petit grossissement, on se rend compte que la tumeur est circonscrite et limitée par des téguments sains. La transition entre le néoplasme et la peau saine se fait assez brusquement. Au niveau de la tumeur, à l'examen à ce grossissement (Leitz obj. 3, oculaire 1), la tumeur apparaît formée par des boyaux épithéliaux anastomosés qui pénètrent dans les couches dermiques. Entre ces boyaux, le tissu conjonctif est bien développé et occupé, par places, par des amas de petites cellules confluentes. Ce tissu conjonctif est d'ailleurs très riche en cellules ; les fibres conjonctives proprement dites sont grêles et peu serrées.

Il est à noter que ces amas de cellules se retrouvent jusque dans les assises plus inférieures du derme, très profondément au-dessous des bourgeonnements épithéliaux dont ces infiltrats cellulaires semblent les avant-coureurs.

La tumeur n'est pas nettement circonscrite du côté du derme par une densification du tissu conjonctif. Toutefois on retrouve au-dessous d'elle, et la limitant inférieurement une mince couche du derme normal. Nous disons qu'il s'agit du derme normal, car ce tissu conjonctif est formé de gros faisceaux conjonctifs et non de fibres grêles comme le tissu interstitiel de la tumeur. Il est pauvre en cellules ; sa réaction est d'ailleurs très spéciale et identique à celle du derme à la périphérie de la tumeur. C'est ainsi que sur une coupe colorée par l'Hémateine et l'Eosine, le tissu conjonctif qui sépare les bourgeons néoplasiques se colore en rose tandis que le derme de la peau non néoplasique, à la périphérie de la tumeur, se colore en violet foncé de même d'ailleurs que la mince assise dermique sous-jacente à la tumeur.

Nous reviendrons sur le caractère basophile du tissu conjonctif dermique.

L'examen aux forts grossissements (Immers. 1/12 Leitz. Occul. 1-2-4) permet de préciser la structure de la tumeur et d'étudier les téguments qui la circonscrivent.

Au niveau de la tumeur, les bourgeons néoplasiques apparaissent constitués par des cellules d'aspect très particulier. Ce sont des cellules claires, à noyau elliptique, pauvre en chromatine. Les limites de ces cellules sont indistinctes, elles ne présentent point de filaments d'union.

Ces cellules rappellent les éléments des tumeurs basocellulaires.

Les bourgeons néoplasiques se terminent le plus souvent par des extrémités très effilées qui s'insinuent dans le derme. Sur de nombreux points on voit de petits amas irréguliers de cellules néoplasiques qui paraissent isolés dans le derme. Ces amas représentent en réalité la coupe des minces prolongements effilés de la néoplasie.

Notons que les karyokinèses sont très rares dans la tumeur.

Autour de certains prolongements, les cellules les plus externes forment une sorte de palissade et sont disposées à la façon des cellules génératrices du derme.

Au centre de quelques-uns des bourgeons, se voient des globes formés de cellules aplaties, intriquées, ayant encore pour la plupart conservé leurs noyaux. Ils ne présentent pas les réactions typiques des globes cornés ; l'aspect est plutôt celui d'une dégénérescence hyaline. Ces formations sont rares, peu développées.

Le tissu conjonctif de la tumeur est formé de fibrilles collagènes et de cellules conjonctives volumineuses. Les amas de cellules que nous avons signalés sont formés presque exclusivement de plasmazellen, la plupart de petite taille. On trouve, éparses dans ces amas, des cellules plus volumineuses dont le protoplasma est bourré de pigment mélanique. Ces cellules sont peu abondantes et l'infiltration mélanique est très discrète.

En résumé, nous pouvons conclure que la tumeur cutanée présente les caractères des tumeurs dites basocellulaires.

Le tissu conjonctif des téguments qui circonscrivent la tumeur présente une basophilie très nette qui fait contraste avec l'acidophilie du tissu conjonctif interstitiel de la tumeur.

Notre pièce a été fixée par le liquide de Telly et a séjourné par la suite plusieurs mois dans l'acool. Dans ces conditions, il n'est pas rare de constater que le tissu conjonctif devient baso-

phile. Dans notre cas, cette basophilie est extrême et porte électivement sur le tissu conjonctif situé au-delà des limites de la tumeur. Il nous est difficile de nous prononcer sur la valeur de ces modifications du tissu conjonctif qu'il serait intéressant d'étudier en pareil cas et par des techniques variées, sur des fragments de peau prélevés à distance des productions pathologiques.

2° *Lésions viscérales.* Nous avons choisi comme type de lésions viscérales un nodule développé dans le parenchyme hépatique : nodule noir, très circonscrit, d'aspect truffé. Ce nodule est limité sur toute son étendue par du tissu conjonctif.

On ne reconnaît en son sein aucune trace de parenchyme hépatique ; l'infiltration pigmentaire est énorme, masquant, à un petit grossissement, tout détail histologique.

Il se continue dans le parenchyme hépatique par une infiltration discrète qui s'opère toujours dans la large bande de tissu conjonctif que nous avons signalée autour du nodule. A distance de cette bande, le foie apparaît très altéré, profondément bouleversé dans son parenchyme dont l'ordonnance lobulaire n'est nulle part visible et qui apparaît troué par d'innombrables cavités qui rappellent l'aspect du foie en dégénérescence graisseuse. Deci-delà, dans ce parenchyme, particulièrement le long des vaisseaux, on retrouve des infiltrats mélaniques discrets. Certaines parois vasculaires ont leur cavité dessinée par un revêtement mélanique : on les dirait badigeonnées à leur intérieur avec l'encre de Chine.

A un examen à plus fort grossissement on constate :

A) Au niveau du nodule, qu'il est des points où il est impossible, étant donnée la densité de l'infiltrat mélanique, de discerner aucun détail. En des régions voisines, on note la présence d'éléments cellulaires de grande taille, d'aspect polymorphe, arrondis ou parfois elliptiques, ou avec une extrémité amincie, et dont le protoplasma et même le noyau sont plus ou moins infiltrés de pigment. Le noyau se colore très mal, ne prend pas les couleurs basiques, se teinte en rose par l'éosine.

Certains de ces éléments cellulaires ont *les dimensions protoplasmiques et nucléaires de ceux du névo-carcinome*. Il n'est pas cependant possible, dans les points que nous avons examinés d'identifier avec certitude ces cellules, et de leur attribuer une origine névique, bien que cette origine paraisse très vraisemblable.

B) A distance du nodule, l'infiltration a un siège d'élection dans le système conjonctivo-vasculaire. Dans de petits nodules lym-

phoïdes satellites des vaisseaux on voit très nettement en nombre de points des cellules fixes du tissu conjonctif qui, à un ou deux poles de leur protoplasma, contiennent des grains mélaniques. Quelques cellules hépatiques sont infiltrées, mais toujours d'une façon discrète.

En résumé : nodule métastatique de mélanose intra-hépatique ; infiltration extra-nodulaire discrète à systématisation conjonctivo-vasculaire prédominante, avec envahissement très léger des cellules épithéliales.

L'origine nævique de cette mélanose ne peut être affirmée avec certitude d'après l'examen histologique.

Cette observation nous offre dans sa première partie le tableau clinique complet, classique, du xéroderma pigmentosum :

Erythème diffus des partis découvertes les plus exposées, face et dos des mains.

Desquamation, d'ailleurs légère.

Taches pigmentaires.

Télangiectasies sous forme de taches vasculaires rondes ou étoilées.

Atrophie par zones cicatricielles irrégulières.

Tumeurs.

Comme il est presque de règle dans la dermatose de Kaposi, avant que ne débute la phase que l'on pourrait appeler d'évolution cancéreuse, la malade jouissait d'un état général très satisfaisant.

Il n'est pas jusqu'à des particularités de moindre importance dans le xéroderma pigmentosum, que l'on ne retrouve ici, ce sont : la *famialité* de l'affection ; le frère aîné semblant bien, d'après ce qui nous est conté, atteint de la même maladie : la *précocité du début* des lésions tégumentaires qui ne constitue pas d'ailleurs, à notre avis,

comme l'ont voulu prouver certains auteurs la condition indispensable pour poser le diagnostic de xéroderma pigmentosum.

Lorsque notre malade entre à l'hôpital, elle se trouve, et c'est sans doute cela seul qui l'y décide, en pleine phase d'évolution cancéreuse. La maladie qui, jusque-là, se bornait à des lésions purement gênantes et disgracieuses révèle sa gravité à la patiente elle-même par l'atteinte portée à l'état général. Nous assistons, au cours des mois qui suivent, à l'envahissement progressif de l'organisme, à l'acheminement vers la mort, à la fois par la cachexie, et par l'atteinte d'organes indispensables à la vie.

Là encore nous restons dans le cadre habituel du xéroderma pigmentosum, quelques chiffres suffisent à nous le démontrer, malgré l'affirmation du professeur Audry (in thèse Rouvière), « On attribue une signification fort exagérée à la *complication* épithélioma qui, en réalité, et conformément à la tradition initiale, doit être considérée comme très contingente et entièrement secondaire ».

En effet, Kaposi lui-même, en 1882, désigne sous ce terme de « complication » la carcinomatose multiple, mais il écrit également, parlant du pronostic de l'affection : « Je ne comprends pas comment quelques auteurs peuvent envisager cette maladie sous un jour moins sombre : on n'a encore guéri aucun malade et nous ne pouvons pas davantage enrayer le développement de la carcinomatose multiple ».

Dès l'année suivante, Vidal parlant, dans un mémoire, des appellations successivement données au xéroderma pigmentosum déclare : « Aucune de ces dénominations ne tient compte de la troisième période de production de car-

cinomes épithéliaux dont les autres altérations cutanées ne sont que le prélude ». Il divise en trois parties l'évolution de ce qu'il dénomme « Dermatose de Kaposi » et note : « à la troisième période, formation des saillies verruqueuses... apparition des tumeurs d'épithélioma végétant ».

Sur les 182 cas de xeroderma cités dans la thèse de Rouvière, 101 présentent des tumeurs malignes : parmi les 80 malades restant, les uns n'ont été observés qu'au début, d'autres sont morts d'affections intercurrentes, d'autres enfin, les plus nombreux, sont mentionnés porteurs de tumeurs, verrucosités, termes vagues qui ne nous permettent pas de présumer de la nature exacte de ces néoplasies. Une « complicatio » qui se présente avec une telle fréquence ne peut-elle prendre rang parmi les symptômes ?

Sur 25 cas seulement observés jusqu'au bout, parmi ces 182, un mourut de tuberculose pulmonaire, un de sénilité précoce, un enfin sans qu'il soit fait mention du processus particulier auquel il succomba. Pour ces trois là seulement on ne relatait pas l'apparition de cancers dans la brève nomenclature que seule nous avons pu avoir sous les yeux. Deux autres déjà porteurs de tumeurs malignes sont décédés par accident, par hémorragie artérielle due au processus ulcératif néoplasique. Un porte la mention : tumeurs épithéliales sans adénopathie. Dix-neuf enfin sont morts de cachexie cancéreuse.

Tumeurs malignes, partant généralisation possible, c'est donc là, malheureusement de toute évidence, l'évolution normale du xeroderma pigmentosum, à cette seule condition qu'on lui en laisse le temps. C'est ce qu'Archambault exprimait déjà in thèse Bordeaux 1890 : « On peut dire que les xerodermiques succombent généralement à la

cachexie cancéreuse, à moins qu'une maladie intercurrente ne soit venue les enlever avant ce moment ».

Mais cette phrase revêt dans le cas de notre malade une gravité, une allure toute particulière : nous sommes en présence d'une *mélanose qui d'ailleurs en elle-même, en tant que mélanose ne nous laisse rien observer d'atypique.*

Seule l'association de ces deux processus morbides : mélanose et xéroderma pigmentosum, attire notre attention. Le hasard est-il uniquement en cause, réunissant comme on le voit fréquemment en clinique deux affections sans lien aucun ? Devons-nous au contraire établir une relation de cause à cet effet, considérer ce cas d'apparition de tumeurs mélaniques, de mélanose généralisée, comme l'aboutissant normal des lésions présentées primitivement par la malade au même titre que toute autre généralisation cancéreuse survenant à l'issue d'une dermatose de Kaposi ? C'est cette dernière hypothèse dont nous allons nous efforcer de démontrer la vraisemblance.

Sommes-nous d'abord en présence d'un cas unique ?

Les recherches auxquelles nous nous sommes livrées dans la littérature médicale française et étrangère depuis l'époque où le xéroderma devint, aux yeux des dermatologistes, une entité morbide bien définie, c'est-à-dire depuis 1870 jusqu'à nos jours nous permettent d'apporter à l'appui de notre conception les quelques faits suivants.

OBSERVATION II

J. Pick (in vierteljahresschrift f. Dermat. und Syphilis, 1884)

Barbara, jeune fille de 19 ans

Antécédents héréditaires. Il n'est rien relevé à ce sujet du côté du père ni de la mère.

Antécédents collatéraux, 12 enfants, venus à terme, bien portants mais dont 9 sont morts peu de temps après leurs naissances. Les deux aînées (dont notre malade) et le douzième, seuls survivants, sont atteints de la même affection.

Etude clinique. La malade, robuste, de taille moyenne, n'a présenté aucune maladie antérieure sauf un léger catarrhe oculaire.

Les modifications des téguments occupent le front, la face, le cou, le tronc en avant, jusqu'un peu au-dessous des seins, en arrière, jusqu'à l'angle inférieur de l'omoplate, les membres supérieurs, sauf la paume des mains, les membres inférieurs sauf la plante des pieds.

Ces modifications cutanées se présentent sous différentes formes :

1° Taches plates, jaunes ou brun-jaune analogues à des éphélides de la dimension d'une tête d'épingle ; certaines légèrement desquamantes.

2° Taches lenticulaires, lentigines, naevus lenticulaires, gros comme un grain de chenevis ou une lentille, nettement circonscrits, brun foncé ou noirs, aplatis ou légèrement surélevés.

3° Productions verruqueuses d'un volume variant de celui d'une lentille à celui d'une framboise, de consistance variable, noir foncé (quelques-unes, en très petit nombre portent des poils). Il existe aussi quelques verrues dures, blanches ou roses chair au visage, cuir chevelu, face externe de la jambe droite.

4° Entre ces mélanoses, très nombreuses taches rouges de taille allant du grain de chenevis à la lentille, sur lesquelles on distingue de petites ramifications vasculaires.

5° Entre les taches foncées et les taches rouges, on voit des taches arrondies, en trainées, blanc clair, disséminées, comme des cicatrices, en général déprimées. Quelques-unes de ces taches sont traversées par des ramuscules vasculaires plus volumineux que ceux des taches rouges.

Deux tumeurs apparaissent à la région sus-malléolaire interne de la jambe droite.

À la paupière inférieure droite, *tumeur rouge chair avec léger pointillé noir*, du volume d'un œuf de pigeon. Cette tumeur est enlevée au bistouri.

Un an plus tard la malade revient pour une des deux tumeurs de la jambe, néoplasie lobulée, *fortement pigmentée en noir*, ulcérée, sécrétant un liquide visqueux très fétide.

Toutes les lésions précédemment décrites ont progressé : atrophie des paupières et de la bouche. Apparition de nouvelles tumeurs aux jambes. La tumeur de la jambe est excisée.

Un an plus tard cette *tumeur récidive*, ulcérée ichoreuse avec, tout autour de *petites tumeurs de même nature*, grosses comme des noix. Les plaques blanches et cicatricielles sont encore plus nombreuses et plus étendues.

La malade est très affaiblie.

Examen histologique de la tumeur de la jambe (professeur Chiari).

Le néoplasme a, son point de départ dans le derme proprement dit, gagnant ensuite la surface et le tissu sous-cutané.

En quelques points, le néoplasme se détache très nettement du tissu sain, dans d'autres il se perd dans le derme sain, de sorte qu'on trouve au voisinage de ce néoplasme quelques cellules de nouvelle formation entre les fibres du derme.

En quelques points, le derme qui entoure la tumeur est le siège d'une infiltration inflammatoire.

Il s'agit donc d'un *sarcome fuso-cellulaire mélanique* à cellules fusiformes parfaites contenant en grande partie un pigment brun foncé, très fin ou à gros grain.

Les éléments jeunes de la tumeur sont arrondis et fréquemment contiennent peu ou pas de pigment. Au voisinage de la tumeur, granulations libres de pigment entre les fibres du derme. Au centre de la tumeur on remarque des traînées entre-croisées de cellules fusiformes pigmentées ou non.

En se basant sur ces données histologiques, le *point de départ* de ces tumeurs mélaniques serait très probablement des *noeви pigmentaires*.

Quant au pigment on le trouve partout : dans l'épithélium comme dans le chorion, dans les taches pigmentées et dans les tumeurs circonscrites de même nature. Il est granuleux, à grains isolés, de grosseurs différentes, brun ou jaune, et toujours dans les cellules, ou disposé de telle sorte qu'on peut admettre qu'il se trouvait primitivement dans les cellules.

OBSERVATION III

J. Picâ (in vierteljahresschrift f. Dermat. und Syp., 1884)

Anna X..., âgée de 17 ans, sœur de la malade citée dans la précédente observation (obs. II)

Mêmes lésions que celles présentées par la sœur aînée.

Toutefois, comme productions verruqueuses, on ne trouve qu'une *tumeur mélanique* sur le front et une autre sur le médus droit.

Sur les paupières il existe des verrues non pigmentées, parcourues de vaisseaux dilatés.

La gencive inférieure gauche, autour des deuxième et troisième molaires est le siège d'une tumeur de la grosseur d'une noix.

Taches rouges télangiectasiques des lèvres, voile du palais, bords de la langue.

OBSERVATION IV

Koelin Benziger et Heuss (in Paracelsus, Zurich, 1897)

Chez une fillette de 14 ans, nombreuses taches pigmentées sur le visage. Peau sèche.

Ces pigmentations seraient survenues, au dire de la mère, depuis l'âge de 4 ans. L'œil droit était le siège d'une *tumeur* empêchant l'occlusion palpébrale limitant les mouvements du globe. Cette tumeur, du volume d'une noisette était de *couleur rouge sombre*, mamelonnée. Elle saignait facilement. Elle était pédiculée sur la conjonctive et la sclérotique. L'enucléation fut pratiquée sous chloroforme.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un *mélano-sarcome* riche en cellules dont l'origine est le tissu sous-conjonctival.

Comme la malade présentait une augmentation des taches pigmentées de la face, Koelin Benziger la soumet à l'examen du docteur Heuss qui, en présence des pigmentations lenticulaires de l'atrophie cutanée, avec leurs localisations spéciales, conclut à la maladie de Kaposi.

OBSERVATION V

(Résumé)

Couillaud (Soc. de derm. et syph., 1898)

Mlle E..., âgée de 29 ans, fille de cultivateurs à Romainville, fut élevée en nourrice. À 13 mois, ses parents la voyant pour la première fois lui trouvent la face et les mains maculées de taches rouges et brunes.

Jusqu'à 20 ans, la malade va de médecin en médecin, de clinique en clinique, tous les traitements sont impuissants, elle se borne à sortir le moins possible ayant remarqué que le soleil et l'air vif étaient nuisibles à son épiderme.

C'est alors que le docteur Couillaud voit la malade.

Mlle E. est de petite taille.

L'ensemble du visage donne l'impression d'une vaste cicatrice de brûlure avec ses rides, sa fermeté et sa couleur d'un blanc mat. Sur ce fond livide sont parsemées, très serrées des télangiectasies et des taches pigmentaires.

Parmi les télangiectasies, les unes sont planes, les autres en saillies plus ou moins développées.

Les taches pigmentaires sont de deux ordres : les unes brun pâle, lenticulaires très nombreuses, les autres en placards à bords déchiquetés, bruns noirâtres avec des points, les uns foncés, les autres clairs.

Enfin on rencontre plusieurs *tumeurs noires*. L'une située à la région temporomalaire droite, grande comme une pièce de 2 francs, à l'aspect d'un macaron de un demi centimètre d'épaisseur. Au toucher elle est demi-molle et semble avoir des adhérences assez profondes. Autre tumeur noire, non saillante au-dessus et en arrière de la précédente. Enfin, deux autres petites tumeurs analogues à celle-ci se rencontrent, l'une au front, à droite, vers la naissance des cheveux, l'autre au menton, bord inférieur du maxillaire à 5 centimètres de la ligne médiane.

Atrésies orificielles très marquées (bouché, nez, oreilles).

Les muqueuses linguale et buccale sont envahies par des lésions télangiectasiques comme celles de la peau.

Au cou, macules brunâtres et taches télangiectasiques.

Aux avant-bras, au dos des mains, macules brun pâle et placards noirâtres. A la face dorsale du poignet droit, tumeur noire, très dure en saillie arrondie de la grosseur d'un pois.

Les tumeurs de la région temporo malaire et du poignet sont excisées au thermo-cautère, les autres plus petites simplement détruites.

(Malgré une promesse de communication ultérieure du résultat de l'examen histologique, des fragments de tumeur, nous n'avons pu trouver aucun renseignement complémentaire).

OBSERVATION VI

G. Rouvière (Annales de Derm. et de Syph., 1910)

Pauline B..., domestique, appartient à une famille de quatre frères et quatre sœurs, dont trois de ces dernières sont atteintes de xéroderma pigmentosum.

Celle qui nous intéresse ici fut soignée à 20 ans par M. le docteur Péré, qui constata les lésions habituelles de la dermatose de Kaposi et entr'autres de *petits tubercules* plus ou moins ulcérés. Ceux-ci furent cautérisés au thermo sans résultat appréciable.

L'état général est bon.

Quelques mois après, apparut sur un pouce une *nodosité* sous-cutanée, peu mobile, *noirâtre*, qui ne tarda pas à s'ulcérer. Presque en même temps, sur toute la face dorsale de la main correspondante se montra un *petit semis de grains noirs* non ulcérés. En outre les *ganglions* axillaires du même côté devinrent très gros et douloureux.

M. Péré extirpa la tumeur, larda de pointes de feu la région environnante et pratiqua le curage de l'aisselle. La *masse ganglionnaire* très adhérente, noire, fut difficilement enlevée. Elle avait l'aspect d'une *truffe*.

A la suite de cette intervention, l'état général de la malade s'aggrava rapidement. Il se produisit un peu partout des *métastases ganglionnaires*, et la mort survint quelques semaines après.

A ces observations viennent encore se joindre un certain nombre de cas de mélanomes apparus au cours de l'évolution de xéoderma Pigmentosa.

Mendès da Costa, en 1889, rapporte le cas d'un paysan, âgé de 21 ans, atteint de xéoderma pigmentosum, chez qui des tumeurs verruqueuses étaient apparues sur les paupières. Le globe oculaire droit présentait une tumeur de la dimension d'une pièce de 50 centimes, atteignant le bord de la cornée, de *coloration bleuâtre*, provoquant des douleurs violentes dans la moitié droite du visage et de la tête. Cette tumeur fut enlevée à la curette puis, comme les douleurs dans la face et la tête persistaient, on pratiqua l'énucléation de l'œil.

Elsenberg, en 1890, parle d'un volumineux *sarco-carcinome* du nez, *pigmenté* par places.

Wesolowski, en 1900, mentionne un *sarcome*, tumeur *pigmentée* de la paupière inférieure gauche.

Karl Kreibich, en 1901, au cours de son article : « Des tumeurs dans le xéroderma pigmentosum de Kaposi », écrit : « *Deux carcinomes examinés étaient pigmentés.*

L'un provenait de la malade H., se présentant comme une tache de la peau du front, de la dimension d'une pièce de un franc, presque entièrement *noire*, nettement circonscrite, sans surélévation. Il n'était pas ulcéré et n'offrait aucune anomalie de surface à l'exception de sa teinte et d'une légère exfoliation.

Le deuxième *carcinome*, provenant d'un jeune garçon, était cliniquement une tache d'un *noir sombre*, de la grosseur d'un pois, légèrement surélevée, mais à surface absolument normale, située sur la tempe gauche.

Nous n'avons pu nous procurer le texte des observations des deux malades cités ci-dessus, publiées par Kaposi, en 1899-1900. Mais au cours de son travail, Karl Kreibich nous donne du moins quelques précisions au sujet des tumeurs cancéreuses observées dans les deux cas. La malade H. meurt d'une méningite « localisée, purulente », due à une propagation infectieuse le long de la fente de Glaser, au niveau d'une grosse tumeur ulcérée qui, née à la région temporale gauche, avait envahi en deux ans toute cette même moitié du visage et s'était infiltrée par métastase dans les ganglions lymphatiques de la partie gauche du cou mais sans que le squelette fut nulle part « perforé ». Cette tumeur était histologiquement « un carcinome médullaire » dont le stroma n'était indiqué, dit l'auteur, que « sous la forme de légers ponts interlobulaires et d'un fin reticulum ; les cellules, composées presque uniquement d'un noyau sarcomateux, rond, très intensément colorable, étaient fortement pressées les unes contre les autres : on

observait de rares nodules nécrosés avec dégénérescence hyaline consécutive ».

Chez le jeune garçon le nombre des tumeurs était considérable, elles occupaient presque toute la surface de la joue gauche et formaient une masse bosselée, molle, légèrement sanguinolente, croûteuse allant de la paupière inférieure à la commissure labiale et au bord inférieur du maxillaire inférieur. Ces tumeurs furent extirpées, mais « sans un soin suffisant à cause de la trop forte hémorragie provoquée », pourtant la surface abrasée s'épidermisa rapidement à l'exception de deux ou trois récidives, grosses comme des haricots. Ici également, Krebich reconnaît, au microscope, une structure carcinomateuse.

Enfin chez les deux malades, on trouve aussi, dit-il, des *taches pigmentées* qui augmentent lentement en surface, qui se présentent histologiquement comme des *carcinomes*, et de plus comme des *carcinomes pigmentés*. C'est de deux de ces dernières néoplasies que nous allons reproduire la description histologique : « Leur texture les rangeait dans les *carcinomes* du type *médullaire*. Les travées de cellules étaient étroites et présentaient un aspect comparable à celui de l'adéno-carcinome. Entre ces cellules néoplasiques et spécialement limitées à la tumeur elle-même, se trouvaient de nombreuses *cellules* qui, par leur riche contenu *pigmentaire* et leur forme caractéristique pouvaient être considérées comme des mélanoblastes. Ces cellules avec leurs longs prolongements polypoïdes, entièrement chargées de pigment jaune brun formaient entre les cellules propres de la tumeur, une sorte de second système que semblaient prolonger des grains de pigment paraissant libres. Dans les cellules néoplasiques elles-mêmes ne se trouvait au-

cun pigment, également la partie supérieure de l'épithélium au-dessus de la tumeur se révélait comme à peu près entièrement apigmentée. Le peu de pigment qui se trouvait encore dans l'épithélium n'était pas localisé dans les cellules basales, mais se trouvait inclus dans des cellules d'apparence et de caractère semblables aux mélanoblastes de la tumeur.

Havas en 1908 signale une *tumeur mélanique*.

Stout, la même année, un *sarcome mélanique*.

Nakagawa en 1916 procédant à l'examen histologique de huit tumeurs de Xéroderma Pigmentosum, rencontre dans le nombre un *mélano-sarcome*.

Il est regrettable que nous n'ayons pu recueillir sur ces faits de renseignements plus complets.

Quoiqu'il en soit, sur environ 250 cas de maladie de Kaposi dont nous avons eu connaissance, *quatorze* relatent un mode d'évolution cancéreuse avec *tumeurs mélaniques*; et les auteurs de ces communications semblent bien mentionner ces néoplasies, non comme des faits accidentels, surajoutés, mais comme le résultat normal de l'évolution de l'affection qu'ils étudient.

On pourrait plus particulièrement nous opposer le cas d'une superposition dans la tumeur épibulbaire de MM. Benziger et Heus, dans celle du globe oculaire citée par Mendès da Costa, étant donnée la grande fréquence des tumeurs mélaniques primitives de l'œil. Mais l'étiologie même accordée par les auteurs, en particulier par Lagrange dans son magistral traité des tumeurs de l'œil, aux mélanomes de cette région, savoir : les traumatisme, l'inflammation, nous pousse à rattacher l'apparition d'une telle néoplasie au cours du xéroderma à cette même mala-

die dont les atteintes au niveau de l'œil sont si fréquentes qu'elles ont, à elles seules, donné matière à plusieurs ouvrages.

Nous restons, dans cette statistique, certainement en-dessous de la vérité, celà pour trois raisons.

Il ne nous a pas été possible de remonter chaque fois jusqu'à la source, nombreux sont les cas de xéroderma pigmentosum dont nous n'avons connu que les quelques mots accordés par un journal, un bulletin, une revue, rappelant une autre publication.

Fréquemment aussi le cas relaté n'était envisagé que sous un certain angle, se bornant à la description, l'étiologie, la pathogénie, le traitement de certains symptômes, passant les autres sous silence. Dans le même ordre d'idée, ainsi que nous y avons déjà fait allusion, trop nombreuses sont les observations qui ne mentionnent que le début, qu'une période plus ou moins courte de l'évolution de la maladie, le patient perdu de vue avant l'apparition de toute tumeur maligne.

Il fut enfin pour nous une dernière cause d'erreur dont paraît être responsable l'esprit même des observateurs, l'indifférence que nombre d'entr'eux semblèrent professer pour cette phase de l'évolution du xeroderma pigmentosum, comme le souligne la phrase d'Andry que nous avons déjà citée : « On attribue une signification fort exagérée à la *complication* épithélioma qui... doit être considérée comme très contingente et entièrement secondaire ». Et comme on le voit ici réclamé, cette « complication » ne prend que trop souvent ce relief « secondaire » : peu ou point de description clinique, laquelle d'ailleurs ne saurait suffire étant donné que la nature mélanique ne se

révèle pas toujours par la teinte de la tumeur initiale, à plus forte raison, pas d'examens histologiques,

Il y aurait évidemment un intérêt majeur, mais la chose ne semble guère possible que par une plus consciencieuse observation dans l'avenir, à mesurer l'étendue de l'erreur où nous entraînent ces faits, car cette proportions d'à peine 6 % de tumeurs mélaniques dans le xéroderma est vraiment faible et pourrait faire penser à un obstacle s'opposant, dans le cas particulier, à leur production, si l'on songe que les tumeurs mélaniques constituent environ le tiers des cancers de la peau en général, et qu'on se trouve d'autre part dans dermatose de Kaposi, essentiellement en présence de lésions pigmentées.

Il n'en reste pas moins vrai que l'on peut rencontrer une *évolution mélanique* des néoplasies du Xéroderma.

Or, tout *mélanome* est une *mélanose* en puissance.

Qu'est-il advenu de nos onze malades aux observations presque nulles, tronquées, ou s'arrêtant avant que n'apparaisse aucun symptôme d'ordre général ? Toutes les hypothèses sont permises, celle de mélanose généralisée entr'autres fort soutenable.

Dans l'observation II contrôlée par l'examen histologique nous voyons une *tumeur pigmentée* de la jambe accélérer son évolution sous le coup de fouet de l'excision d'une néoplasie palpébrale de même nature. Cette première tumeur, elle-même excisée, récidive dans l'année. la malade est très affaiblie, la généralisation commence, régionale, cutanée, sous forme de nodules également pigmentés autour de la tumeur primitive : ce que nous savons de la mélanose ne nous permet-il pas de dire que c'en est

une qui nous échappe, faute d'une observation suffisamment précise et complète ?

L'observation VI, malgré l'absence du contrôle histologique, ne semble pas autoriser le doute : après cautérisation de tubercules (ulcérés ou non) dont on ignore d'ailleurs la nature, apparaissent de multiples *mélanomes*, une *acnéopathia* considérable que l'auteur, lors de l'excision, comparé à une *truffe*. A la suite de l'intervention, rapide altération de l'état général, nombreuses *métastases ganglionnaires* et mort. Même sans autopsie, on peut affirmer la *mélanose généralisée*.

L'observation inédite que nous devons à l'obligeance de MM. Nicolas et Favre ne résulte donc point d'un cas isolé, anormal, et nous nous acheminons de plus en plus, du fait même de cette pluralité vers l'idée d'une *filiation* entre les deux processus morbides : xéroderma et mélanose généralisée.

CHAPITRE II

ARGUMENTS ETIOLOGIQUES

Nous ne voulons pas relater ici, ce serait sortir de notre sujet, les nombreuses théories, qui, toutes ou presque, ont encore droit de cité, faute pour aucune d'entre elles d'avoir pu s'étayer sur des faits et une expérimentation convaincante, qui tentent de percer le secret jalousement gardé de la cause première, fondamentale, de la production des néoplasies.

Mais si nous envisageons les causes prédisposantes, les causes occasionnelles des tumeurs mélaniques à nous révélées, chaque jour contrôlées par l'étude même des faits cliniques, nous allons être frappés de les retrouver toutes, quelques-unes même amplifiées dans leur action au cours de l'évolution d'un cas quelconque de Xéroderma Pigmentosum.

En tête des *causes prédisposantes*, nous trouvons le *Nævus*, mentionné par Alibert dès 1817, souligné par Paget (1863), qui déclare : « Si une tumeur se développe sur un nœvus, il faut penser au cancer

mélanique », indiqué par Renaul en 1890, comme de plus, favorisant l'apparition précoce, (entre 30 et 40 ans, contre 50 et 60), du néoplasme. Virchow constate en 1847 que cette transformation maligne se fait presque exclusivement sur des nœvis pigmentés ; idée reprise et modifiée par Unna en 1893 dans sa théorie du nœvo-carcinome.

Et ces nœvus *ne sont pas forcément congénitaux*, du moins si l'on peut dire, cliniquement, quant à leur date d'apparition.

Empruntons maintenant quelques lignes à l'article du professeur Dubreuilh : de la mélanose circonscrite précancéreuse. « Si le nœvus est l'origine la plus fréquente du carcinome cutané, il n'en est pas la seule, et l'on peut voir des carcinomes naître d'emblée d'une peau saine ou *faire suite à une lésion mélanique acquise et de durée variable*.

« La tumeur consécutive à une plaque de mélanose est le plus souvent mélanique, ou présente quelques marbrures ardoisées. Mais ce n'est pas constant ; elle peut n'être pas du tout mélanique au moins cliniquement et au début. En revanche, la généralisation ganglionnaire est franchement mélanique et les ganglions sont tout à fait noirs, comme une truffe. »

Dans quelle affection trouverons-nous plus fréquente qu'au cours de Xeroderma l'apparition de ces mélanoses circonscrites dont la constatation poussait le professeur Pick à désigner la maladie de Kaposi du terme évocateur de « *Melanosis lenticularis progressiva* ».

Nous trouvons encore signalés, quoi qu'avec une moindre fréquence, *le lentigo, les verrues pigmentées ou non, des néoplasies* restées longtemps *bénignes*, toutes lésions dont on peut dire avec Dubreuilh « C'est de la graine de cancer, mais de la graine en sommeil qui peut tarder à germer ou même ne jamais germer du tout ». Or, sur les teguments d'un si précaire équilibre vital et prolifératif du Xerodermien, ce sommeil n'est-il pas des plus menacé.

On doit donc logiquement s'attendre à l'évolution de tumeurs malignes fréquemment mélaniques, au cours du Xeroderma Pigmentosum où toutes ces lésions précaucéreuses sont si richement représentées, où les proliférations tissulaires anormales naissent surtout au niveau des *parties pigmentées*, très rarement sur les cicatrices. C'est ce qui, dès 1884 avait frappé le professeur Pick, lequel attache une très grande importance à ces lésions anatomiques des taches pigmentaires constituées, d'après lui, par une infiltration de cellules dans le chorion et un dépôt de pigment dans ce réseau et le chorion. « On y trouve, dit-il, toutes les formes de transition, jusqu'aux taches lenticulaires foncées dont quelques-unes présentent l'image très nette d'un sarcome pigmentaire alvéolaire.

Si nous passons aux *causes occasionnelles*, ce même parallélisme s'impose à nos yeux. *Traumatismes, inflammation*, ces deux facteurs d'une importance et d'une fréquence indiscutable atteignent comme tout autre, parfois même plus souvent le Xérodermien et sont doués vis-à-vis de lui d'une force pa-

thogène d'autant plus grande, qu'ils frappent des tissus de résistance diminuée, d'un équilibre vital et prolifératif nettement amoindri.

Les *Traumatismes* ne nous offrent ici rien de particulier; ce sont les mêmes qui peuvent toucher tous les individus : Traumatismes accidentels par chute, par coup, par blessure ; traumatismes thérapeutiques par essais malencontreux de cautérisations ignées ou caustiques, d'ablation par étranglement ou excision, traumatismes volontaires ou inconscients par grattage, que le malade y soit invité par la seule vue de ces altérations qu'il voudrait effacer, ou par une douleur quelconque, prurit surtout.

L'inflammation se présente à nous dans le Xeroderma sous une forme déjà plus particulière, La fragilité de la peau, ses ulcérations si fréquentes offrent de multiples portes aux germes pathogènes. Mais c'est surtout au niveau des yeux que la chose est frappante. Les lésions sont ici tellement habituelles que certains auteurs comme Klein se sont basés sur leur présence pour appuyer leur diagnostic, que Heine a décrit un symptôme spécial; le ptérygoïd-symblépharon symétrique, repli membraneux rougeâtre de conjonctive vascularisée qui, partant de la portion inféro-externe de la cornée, va, de chaque côté, au bord palpebral. La blépharite, l'ectropion, les ulcérations sont choses courantes.

Nous lisons dans un article d'Albert Monthus (1902) « On est frappé de la grande fréquence des lésions xerodermiques dans la région oculaire.,. Les paupières, la conjonctive palpébrale et bulbaire, la

cornée constituent une région de prédilection pour les lésions du Xéroderma Pigmentosum. Les tumeurs s'y développent aussi avec une fréquence remarquable : tantôt il s'agit de lésions d'ordre banal, dues à l'insuffisance de protection des paupières, résultant de la rétraction atrophique de la peau, l'ectropion, le districhiasis ; tantôt il s'agit de lésions d'origine Xérodermique : la conjonctive peut être en effet le siège de taches pigmentées, de téléangiétasies, de productions néoplasiques.

En présence d'une tumeur des paupières, de la conjonctive, du limbe scléro-cornéen survenant chez un individu jeune, on devra rechercher avec soin les stigmates du Xéroderma Pigmentosum ». Or ne savons nous pas que la moitié environ des cancers de la région oculaire, sont de nature mélanique ?

Un dernier ordre, enfin, de causes occasionnelles, revêt dans le Xéroderma Pigmentosum, un caractère de gravité particulière. C'est, en dehors de l'action traumatisante des agents atmosphériques, le froid, la chaleur, le vent, la pluie, la toute spéciale *action modificatrice des radiations lumineuses*. Certes, elle est admise par tous les auteurs comme prépondérante dans l'étiologie des lésions générales du Xéroderma, mais, seul jusqu'à ce jour, Pick souligne son action toute particulière dans l'évolution mélanique possible. « Il se peut, dit-il, que certaines irritations provoquent sur une peau extrêmement impressionnable toute une série de processus pathologiques qui se déroulent d'abord dans les vaisseaux capillaires des couches superficielles de la peau.....

Au nombre de ces irritations de la peau qui peuvent agir dans ce sens, on ne peut citer avec certitude que l'influence de la *lumière*, de l'air, de la chaleur rayonnante du soleil...., à la période de l'Hyperplasie inflammatoire, les foyers morbides peuvent ; soit se résorber et donner par conséquent naissance aux taches et aux travées cicatricielles blanchâtres, soit au contraire continuer à proliférer au point de constituer de véritables tumeurs qui *conserrent en général le caractère mélanique* et représentent enfin des *sarcomes* et des *carcinomes* vrais. »

Innombrables d'autre part sont les individus porteurs de taches mélaniques, de verrues pigmentées, de nœvi, chez lesquels jamais n'évolue de cancer mélanique, jamais ne se développe une mélanose. Combien le danger s'accroît chez le Xérodermien où ces altérations pigmentaires toujours présentes, toujours situées aux parties découvertes sont sans cesse exposées aux atteintes de cette force, pour lui cancérogène, que représente la simple lumière solaire.

En résumé, quoi de plus logique que cette apparition de mélanomes malins au cours d'une affection qui, comme le Xéroderma Pigmentosum, présente d'une part, immanquablement des troubles de pigmentation dus à la surproduction, à la localisation anormale d'un pigment de nature identique à celui que l'on retrouve dans les néoplasies mélaniques en général ; d'autre part, une prédisposition sans doute congénitale des éléments constitutifs du tégument vers l'évolution cancéreuse que déterminent,

avec une facilité que l'on ne retrouve dans nulle autre affection, les causes occasionnelles habituelles : traumatismes, inflammation.

CHAPITRE III

ARGUMENTS ANATOMIQUES

Les tumeurs mélaniques que l'on a pu observer au cours du Xéroderma Pigmentosum présentent-elles une *texture anatomique particulière* comme pourraient nous le faire supposer cette phrase lue dans la thèse de Gorgon. « De l'épithéliomatose mélanique *se rapproche* une maladie cutanée qui se termine par des épithéliomas généralisés, le Xéroderma Pigmentosum » et ce passage de la thèse de Bonnet : « Certains éléments du Xéroderma Pigmentosum ont *l'apparence* de tumeurs mélaniques, mais cette affection, peut-être de nature voisine de la mélanose est bien caractérisée par son apparition chez des sujets jeunes, et la présence des autres éléments cutanés disséminés : verrues, nævi, lentigo, dilatations vasculaires. Or, cette précocité dont l'auteur se réclame, se retrouve même déjà soulignée par lui dans les mélanoses primitives dont il dit : « Il faut remarquer aussi la fréquence surprenante de ces tumeurs avant l'âge de 20 ans. »

« La mélanose peut apparaître tout aussi bien dans la jeunesse que dans l'âge mur, » nous répète ailleurs Dubreuilh. Quant à ces éléments cutanés que nous sommes tentés d'englober, étant donnée leur fréquence dans l'étiologie cancéreuse, sous le terme générique de formations précaucéreuses, nous avons vu qu'ils peuvent se retrouver fort abondants, presque au complet, au cours du Xéroderma.

En réalité, les quelques examens histologiques que nous apportons ici, de tumeurs mélaniques Xérodermiques, ne *présentent aucune particularité* qui permette de les différencier, d'en faire une classe à part, des tumeurs à première vue analogues, étudiées en dehors du Xéroderma.

Dans l'observation II (de Pick), où nous avons déjà cliniquement admis la présence d'une mélanose au début de sa généralisation, le professeur Chari décrit ce qu'il appelle un *mélano-sarcome* fuso-cellulaire où rien, semble-t-il ne se présente à ses yeux comme anormal ou nouveau. Peut-être, cependant, changerions-nous aujourd'hui l'appellation qu'il donne à cette néoplasie.

Nous lisons en effet dans Darier, entr'autres, « A quelque variété qu'il appartienne, un *noëvus* a pour caractéristique les cellules *noëviques*..... On a longtemps admis qu'il s'agissait de cellules conjonctives anormales ou modifiées, et notamment de cellules endothéliales. Aussi, lorsqu'une tumeur maligne se développait aux dépens d'un *noëvus*, la qualifiait-on d'endothéliome, ou de sarcome, ou de *mélano-sarcome* si elle était pigmentée. Les tra-

vaux d'Unna et de ses élèves ont prouvé que les cellules næviques, d'aspect épithélial sont réellement d'origine, de nature, de provenance épithéliale ; qu'elles dérivent des cellules malpighiennes qui ont été enclavées dans le tissu mésodermique du derme soit avant, soit après la naissance, qui s'y sont fixées sous une forme légèrement modifiée, et qui, dans ce siège hetérotypique vivent d'une vie latente, dans un état de sommeil d'ordinaire persistant.

Lorsque ces cellules se réveillent, qu'elles se mettent à proliférer et donnent naissance à un néoplasme, celui-ci est donc un épithéliome ou un carcinome, et non un sarcome,

Lorsque le néoplasme a pris manifestement une allure maligne, il revêt tantôt l'aspect de l'épithéliome tubulé, ou baso-cellulaire, tantôt l'aspect du sarcome simple ou mélanique. » Ces réflexions nous incitent à penser que le mélanosarcome décrit par Chiari n'était peut-être en réalité autre chose qu'un nævo-carcinome de Unna, et nous avons d'ailleurs, au cours de nos recherches, retrouvé cette idée, exprimée antérieurement par Karl Kreibich.

En effet, c'est la texture même de la tumeur de la malade de Pick qui fait pressentir à l'histologiste son origine nævique ; son début au niveau d'éléments dermiques est nettement indiqué, seule diffère l'interprétation des éléments constitutifs. Peut-on s'en étonner lorsqu'on lit, par exemple : « La classification des tumeurs mélaniques en sarcomes et épithéliomes repose sur des caractères dont l'interprétation varie avec chaque observateur » (in

thèse Bonnet 1911), ceci concluant un rapide historique des théories émises pour définir la nature anatomique des tumeurs mélaniques tégumentaires.

Or, si nous admettons dans le cas qui nous intéresse cette appellation de *nœvo-carcinome*, si nous en rapprochons l'opinion de Darier: « Les ganglions sont promptement intéressés dans cette forme qui est souvent douée d'une haute malignité, la métastase dans les viscères, notamment dans le foie et le poumon est commune, » nous voyons se confirmer très logique l'évolution mélanique du Xéroderma et son pronostic s'en assombrir d'autant.

Les *tumeurs mélaniques*, mentionnées ensuite dans nos observations ou simplement relatées comme apparues au cours de Xéroderma Pigmentosa, se présentent malheureusement pour la plupart avec une très insuffisante documentation microscopique. Celles entr'autres de la malade de Rouvière, cas où la mélanose est cliniquement avérée, n'ont pas même donné lieu à l'examen histologique.

A 4 reprises (Pick, obs. III, Couillaud obs. V, Da Costa, Havas), nous devons nous contenter des termes vagues de « tumeurs mélaniques » ou simplement « tumeurs noires », « tumeur bleuâtre ».

Dans 5 autres cas, les néoplasies sont au moins qualifiées: 1 sarco-carcinome (Elsenberg), 4 mélanosarcomes (Benziger et Heuss, Wesolowski, Stout, Nakagawa).

Enfin, nous avons vu la description donnée par

Karl Kreibich des deux mélando-carcinomes prélevés sur des sujets présentant à la fois d'autres néoplasies (15 à 20 chez le jeune garçon) pigmentées ou non, mais toutes du même type. Et l'auteur, au cours de son étude établit l'identité absolue entre ces tumeurs Xérodermiques et celles du même type « Médullaire » rencontrées en dehors, caractérisées dit-il par ce fait que : « Dans cet épithélioma, la cellule épithéliale n'aboutit pas au stade corné à la façon des cellules néoplasiques régressives, mais qu'elle se nécrose. En d'autres termes, le cancer plat de la peau est, dans la majorité des cas un carcinome médullaire, le mot medullaire étant employé ici au sens que lui prête Haussmann, c'est-à-dire évoquant la texture du Krebsparenchysme (ulcus rodens).

C'est bien, semble-t-il, une tumeur de même ordre que représente le petit élément nodulaire verruqueux très complètement décrit par M. le Professeur Favre dont l'étude minutieuse nous dispense ici d'aucun commentaire : un *epithelioma baso-cellulaire* où commence à se manifester l'infiltration mélanique, où nous retrouvons même ces noyaux de dégénérescence hyaline signalés par Kreibich.

Mais un fait nouveau attire ici notre attention : la métastase mélanique au niveau du foie ne permet pas à l'esprit rigoureusement scientifique d'affirmer la nature anatomique exacte de la tumeur d'origine, quoique les probabilités soient en faveur d'un *noevo-carcinome*. Hypothèse qu'appuie d'ailleurs l'évolution clinique de l'affection, d'un caractère de haute mali-

gnité, très rapide, très complètement généralisée, moins compatible avec un début par épithélioma baso-cellulaire. Ces dernières tumeurs étant en effet considérées comme relativement bénignes, fait d'ailleurs souligné au cours du Xéroderma Pigmentosum dans l'article de Karl Kreibich : « Comme caractéristique de ces tumeurs (cancers médullaires) il faut signaler dans toutes ces descriptions une bénignité relative. Tous les malades ont présenté des tumeurs plus ou moins grosses ; ou bien elles sont restées stationnaires durant de longues années, ou bien elles ont pu être supprimées pendant un temps assez long par des opérations peu étendues. en tous cas peu profondes, ou bien elles ont guéri d'elles-mêmes comme on peut en conclure des observations qui ont été faites. »

Cette constatation ne saurait toutefois, dans le cas particulier, être acceptée sans discussion, Il semble que l'auteur ait eu surtout en vue lorsqu'il parlait ainsi les carcinomes médullaires non pigmentés, les premiers en date, les plus volumineux chez les malades qu'il observa. L'une meurt d'une affection intercurrente ; le jeune garçon n'est observé que pendant une courte période après l'extirpation de ses nombreuses tumeurs. Les néoplasies mélaniques n'étaient alors, chez tous deux, que très peu développées ; rien ne nous permet de présumer de la nature maligne ou bénigne de leur évolution possible ultérieure.

Quoi qu'il en soit, dans l'observation recueillie par MM. Nicolas et Favre, la dualité possible des lésions

épithéliomateuses n'est nullement pour nous faire écarter vis-à-vis de l'une ou de l'autre, la responsabilité du Xéroderma dans leur production. Pour l'épithélioma baso-cellulaire comme pour le nœvo-carcimone, nous retrouvons au cours de la Dermatose de Kaposi, toutes les lésions, toutes les causes pathogènes qui conditionnent, peut-on dire l'apparition de ces néoplasies. N'est-il pas fort admissible qu'elles évoluent côte à côte.

Enfin, nous retrouvons ici encore l'*identité anatomo-histologique* entre les productions néoplasiques Xérodermiques ou non, identité qui fait écrire à M. le Professeur agrégé Favre, au début de son examen : « Nous ne relaterons que brièvement la description histologique de ces lésions qui ne diffèrent pas de celles qui ont été très souvent rapportées en détail dans les monographies relatives aux cancers mélaniques : Nous n'avons observé, à l'examen microscopique des généralisations viscérales, *aucun fait histo-pathologique nouveau* :

NOTE

Nous n'avons point parlé, au cours de ce travail, du *Xéroderma Pigmentosum Tardif*, les seules observations qui nous aient fourni des tumeurs mélaniques ayant trait à des cas, où la maladie débuta dans les limites d'âge, assignées par Kaposi, et plus fermement encore par Rouvière, au *Xéroderma Pigmentosum* dit vrai : c'est-à-dire la dix-huitième année.

Il ne semble pas cependant que rien nous autorise à nous montrer aussi exclusivistes.

Pour tracer ce cadre étroit à la Dermatose de Kaposi, Rouvière se base, comme arguments principaux, sur :

1° La *congénitalité* de prédisposition tégumentaire qu'il refuse aux affections à début plus tardif.

2° Sur la *confusion* possible, en admettant un *Xeroderma Pigmentosum* tardif, entre ce dernier et d'autres dermatoses présentant avec lui de grandes analogies étiologiques, cliniques, anatomiques ; la *seémannshautcarcinom* de Unna et l'*épithéliomatose* multiple des vieillards.

Or, dans les observations rapportées par l'auteur comme cas de *Xéroderma Pigmentosum* vrai, nous

voyons les débuts de cette affection s'échelonner depuis les premiers mois de la vie jusqu'à la quinzième, seizième et même dix-huitième année. Il est à présumer que les malades n'avaient pu jusqu'à cet âge être soustraits à l'action des agents extérieurs, notamment de la lumière solaire, que les auteurs s'accordent à rendre responsables de l'apparition des lésions tégumentaires. Pourquoi dès lors vouloir fixer une limite, lorsqu'on a pu admettre la nécessité d'une action si prolongée déjà de la cause seconde ?

Inversement, cette prédisposition, cette insuffisance innée de résistance des téguments aux rayons lumineux, n'existe-t-elle pas dans tous les cas ? Cela seul pourrait expliquer qu'un même agent extérieur à l'action duquel se trouvent exposés dans les mêmes conditions des multitudes d'individus, puisse être pathogène, dans un sens identique pour quelques-uns seulement.

Enfin, dans la très grande majorité des cas d'épithéliomatose multiple des vieillards ou de séemannshautcarcinom on ne retrouve pas au complet les lésions tégumentaires propres aux xérodérma. Ils sortent normalement du cadre clinique de ce dernier, malgré leur parenté étiologique, pathogénique, histologique. *Mais lorsque par hasard, à tous ces points communs s'ajoute un tableau rassemblant, sans en omettre, les altérations cutanées propres à la Dermatoze de Kaposi, il ne semble pas qu'on soit autorisé, en l'état actuel de nos connaissances à refuser l'appellation de Xérodérma Pigmentosum.*

Tel est d'ailleurs l'avis de nombreux auteurs :

Zéférino Falcao, en 1894, conclut ainsi une étude inspirée par l'observation de quatre cas de Dermatoses de Kaposi, sur des sujets respectivement âgés de 72, 88, 89 et 90 ans.

« 1° Le Xeroderma Pigmentosum peut se manifester à un âge très avancé.

2° Même à un âge très avancé, les traces de la maladie sont conservées, en reproduisant le même type.

3° A cet âge, il y a prédominance des formations cornées et de l'élément atrophique, tandis que dans l'enfance, la pigmentation et surtout les extasies vasculaires sont proportionnellement plus développées. »

Loewenbach, en 1904, croit devoir assimiler le Seemannshautcarcinom au Xéoderma pigmentosum, car, d'après lui, ce dernier peut avoir un début tardif.

MM. Nicolas et Favre en 1906, publient un cas de Xéoderma chez une malade de 71 ans, rappelant alors qu'on pouvait rencontrer chez des adolescents, des adultes et même des vieillards un complexe symptomatique et lésionnel correspondant exactement à la description de Kaposi.

Darier écrit en 1908 : les tumeurs du Xéoderma Pigmentosum sont des épithéliomes de types divers, que rien dans leur structure ne différencie absolument des épithéliomas des vieillards.

Finalement il semble que la querelle soit ici, surtout une querelle de mots, et ne pourrait on pas.

même, comme l'esquisse Dubreuilh, dans un article des Annales de Dermatologie et de syphiligraphie (1907) rassembler sous un même terme d' « *Epteliomatoses d'origine solaire* », Xéroderma Pigmentosum, Seemannshautcarcinom et éphéliomatose multiple des vieillards ; et même en rapprocher les *radiodermites* aux lésions parfois exactement superposables, dues à une force pathogène très comparable aux rayons actiniques.

Qu'on nous pardonne cette digression un peu étrangère au sujet. Elle nous a paru devoir accompagner notre travail afin de nous permettre de réclamer ici pour le Xéroderma Pigmentosum d'apparition tardive, ainsi d'ailleurs que pour les affections comparables citées plus haut, cette orientation particulière de l'observation vers la recherche des mélanomes malins, de leur généralisation possible au cours de *tous les cas de Xéroderma* et de ces autres dermatoses entre lesquelles leur constatation créerait encore de nouvelles analogies.

CONCLUSIONS

Parmi les formes néoplasiques variées que l'on voit apparaître au cours du Xéroderma Pigmentosum de Kaposi, il semble que l'on doive faire une place spéciale aux tumeurs mélaniques et à leur généralisation.

Cette généralisation dans le Xéroderma Pigmentosum présente une évolution, un tableau clinique identique à celui que l'on rencontre dans la mélanose humaine maligne en général.

L'étroit parallélisme entre les lésions tégumentaires des périodes précaucéreuses du Xéroderma, et les causes prédisposantes les plus fréquemment admises des tumeurs mélaniques, ainsi que l'identité des causes occasionnelles, exagérées même parfois dans la Dermatose de Kaposi, permettent d'établir une relation de cause à effet, entre les mélanomes malins et le Xéroderma Pigmentosum au cours duquel ils peuvent apparaître.

Ces tumeurs mélaniques ne diffèrent aucunement par leur structure anatomo-histologique des néoplasies de même ordre décrites en dehors du Xéroderma Pigmentosum. Comme ces dernières, elles peuvent, ou bien rester latentes, ou bien progresser,

s'essainer en surface, ou bien aboutir à la mélanose maligne généralisée.

Cette notion d'une évolution mélanique maligne possible et logique, de la dermatose de Kaposi, notion qui semble avoir été perdue de vue depuis 1884, où le professeur Pick s'en inspirait pour baptiser le Xéroderma du nom de « Mélanose lenticulaire progressive », aggravera donc parfois le pronostic déjà sombre, qui devient celui de la mélanose, d'évolution rapide vers une issue fatale que toute intervention risque d'accélérer, ne peut, en tous cas, que très peu retarder.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
NICOLAS.

Vu :
LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 24 JUIN 1921,

Le Recteur :
PRÉSIDENT AU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ALIBERT. — *Nosologie naturelle* (1817, pp. 541-550. Paris, 1838.
- ARCHAMBAULT. — *De la dermatose de Kaposi (Xer.-Pig.)* Thèse Bordeaux, 1890, n° 39.
- BARRÉ. — *Contribution à l'étude du lentigo épithéliomateux.*
- BENZIGER et HEUSS. — *Melanosarkom der Kornëa Scleral grenze bei xeroderma pigmentosum.* Jahresbericht des Paracelsus. Zurich, 1897 (d'après Bayard).
- BERGMANN. — *Über Krankheiten die dem Krebs vorangehen.* Berliner Klin. Wochenschrift, 1905, p. 933.
- BONNET Paul. — *La mélanose et les tumeurs mélaniques.* Thèse, Lyon, 1911. N° 98.
- BROcq. — *Traité élémentaire de dermatologie pratique* (1907).
- COUILLAUD. — *Soc. Franç. de Dermat et de Syphil.* 12 mai 1898. Annales de Derm. et Syph., 1898, p. 443.
- CROCKER (A.-R.). — *British Medical Journal*, 29 mars 1884.
- DALOUS et CONSTANTIN. — *L'épithéliomatose pigmentaire type de Unna (Secmansutcarcinom).* Annales Dermat. et Syp., 1904, p. 961.
- DARIER (J.-M.). — *Des affections précancéreuses de la peau et des muqueuses* in « Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer, 1908. Séance du 20 juillet.
- DUHRING. — *American Journal of medical sciences.* Oct. 1878, page 424.
- DUBREUILH. — *De la Mélanose circonscrite précancéreuse.* Annales de Derm. et Syph., 1912, p. 129-205.
- DUBREUILH. — *Lentigo malin des vieillards.* (Annales de dermat. et Syph., 1894, p. 1.092.

DUBREUILH. — *Epithéliomatoses d'origine solaire*. (Ann. de dermat. et syphiligraphie, 1907, p. 387.

DU CASTEL. — *La pratique Dermatologique* (1904). Tome IV, article Xeroderma pigmentosum.

ELSENBERG. — *Archiv. für Dermat. und Syph.*, 1892. Tome XXII, p. 49.

ESMARCH (Von). — *Über die aetiologie und Diagnose der bösartigen geschwulste insbesondere derjenigen der Zunge und der Lippen*. Archiv, für Klin. chir., 1889. T. 39.

FRANCOZ P. — *Contribution à l'étude du xeroderma pigmentosum*. Thèse, Lyon, 1905. N° 176.

GEBER. — *Über eine seltene form von noevus der autoren Viertel jährs. f. dermat. und. syph.*, 1874, p. 3.

GÓRGON (J.-F.). — *Epithéliomatose et sarcomatose mélaniques cutanées*. Thèse, Paris, 1897. N° 322.

GREEFF. — *Ueber augen erkrankungen bei Xer. Pig.* Archiv. für Angenheilkunde. T. 42, p. 99.

HAVAS. — *Bor es Bujak*. Ortan. N° 3. — *Beibl. von Budapest, Orv. Ujs*, 1908. — D'après Monatshefte für prakt. Derm., 1909. Tome 48, p. 389.

HEBRA UND KAPOSI. — *Handbuch der Hautkheiten*. 1870. Traduction par A. Doyon, 1878.

HEINE. — *Über ein wenig beachtetes augen symptom bei Xer. Pig. Symmetrisches Ptérigoid symblophron*. Klin. Monatsblätter für Angenheil. Stuttgart, 1906, p. 460.

KAPOSI. — « *Xeroderma Pigmentosum* », in Wiener Med. Jahrbucher, octobre 1882. Traduit dans les Annales de Derm. et Syph., 1883, p. 29.

KREIBICH. (Karl). — *Ueber Geschwulste bei Xer. Pig. Kaposi, als Beitrag zur Kenntniss des Medular Krebses der Haut*. Archiv. für. Derm. und Syph., 1901. Tome 57, p. 123.

LAGRANGÉ. — *Traité des tumeurs de l'œil, de l'orbite et de ses annexes* (1904).

MENDES DA COSTA. — *Nederlandisch Tijdschrift vor Geneeskunde*, 1899 t. 1, p. 984, d'après les Annales de Dermatologie et Syph., 1900, p. 111.

- MONTHÛS (A.). — *Des altérations oculaires dans le xeroderma pigmentosum.*
- NAKAGAWA. — *Ueber die Aerten der Geschwulste beim xeroderma pigmentosum.* Japanische Zeitschrift für Dermatologie und urologie, mars 1916.
- NEISSER. — *Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syph.* 1883. 1^{er} H., p. 47.
- NICOLAS et l'AVRE. — *Deux observations pour servir de contribution à l'étude clinique et histologique du xeroderma pigmentosum.* Annales de Derm. et de Syph., 1906, p. 549.
- PERNET. — *Tumours of Xer P.g.* British medical Journal, 1902, page 135.
- PICK. — *Über melanosis tenticularis progressiva vierteljahr für Derm. und. Syph.*, 1884, p. 3.
- QUINQUAUD. — *Congrès de Dermatologie*, Paris, 1889.
- RENOUL. — *Des épithéliomas développée sur les nævi.* Thèse, Paris, 1891-92.
- ROUVIÈRE (G.). — *Le xeroderma pigmentosum.* Thèse, Toulouse, 1910.
- ROUVIÈRE (G.). — *Deux nouvelles observations de xeroderma pig. de Kaposi.* Annales de Derm. et de Syph., 1910, p. 34.
- STOUT. — *A case of. xer. Pig.* — Soc. de derm. de Philadelphie, 21 avril 1908. — *Journal of. Cut. Dis.*, 1877.
- TAYLOR (R. W.). — *Americ. Derm. Associat.*, 4 septembre 1877. *Journal of. cut. Dis.*, 1877.
- TAYLOR (R. W.). — *Xer. pig. et ses relations avec les néoplasies malignes de la peau.* Annales Derm. et Syph., 1889, p. 148.
- UNNA. — *Monatshefte für Prakt. Derm.*, T. XVII, 1893, p. 511.
- UNNA. — *Congrès dermatologique d Paris*, 1889.
- UNNA. — *Histopathologie der Hautkrankheiten.* Berlin, 1894.
- VIDAL (E.). — *De la Dermatoze de Kaposi (Xer. Pig.).* Annales de Derm. et Syph., 1883, p. 621.
- VIRCHOW. — *Die Pathologischen Pigmente.* Virchows. Archiv., B.d., I. 1847.
- WESOŁOWSKI. — *Beitrag zur pathologischen Anatomie des Xer. Pig.* — *Centralblatt f. allg. pathologie und path. anatomie*, 1899. D'après Monatshefte f. prakt. derm., 1900.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE I. — Arguments cliniques (observations).....	11
CHAPITRE II. — Arguments étiologiques	37
CHAPITRE III. — Arguments anatomiques'	44
NOTE. — Xéroderma Pigmentosum tardif	51
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57
